

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 52-110835
(43)Date of publication of application : 17.09.1977

(51)Int.CI. A61K 31/165
A61K 31/19
A61K 31/22
A61K 31/24
A61K 31/165
A61K 31/19
A61K 31/22
A61K 31/24

(21)Application number : 51-026779 (71)Applicant : MICROBIAL CHEM RES FOUND
(22)Date of filing : 11.03.1976 (72)Inventor : UMEZAWA HAMAO
TAKEUCHI TOMIO
TAKAMATSU AKIRA
MORI TOSHIAKI

**(54) REMEDY FOR IMMUNOLOGICAL DISEASES CONTAINING BENZANILIDE
DERIVATIVE AS ACTIVE INGREDIENT**

(57)Abstract:

PURPOSE: Low-toxicity benzanilide derivatives useful for treating chronic allergic diseases which require continued administration for a long period, especially auto-immunological diseases.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑨日本国特許庁

①特許出願公開

公開特許公報

昭52-110835

⑤Int. Cl.³
A 61 K 31/165
A 61 K 31/19
A 61 K 31/22
A 61 K 31/24

識別記号
ABC
ABF
ABC
ABF
ABC
ABF
ABC
ABF

⑤日本分類
30 G 126.21
30 G 128.11
30 G 128.121
30 G 127.1
30 H 211
30 H 23

庁内整理番号
7432-44
7432-44
7432-44
7432-44
5727-44
5727-44

③公開 昭和52年(1977)9月17日

発明の数 1
審査請求 有

(全 12 頁)

④ベンズアニリド誘導体を有効成分とする免疫疾患治療剤

②特 願 昭51-26779

②出 願 昭51(1976)3月11日

②發明者 梅沢浜夫
東京都練馬区豊玉北4丁目23番地

②發明者 竹内富雄
東京都品川区東五反田5-1-11

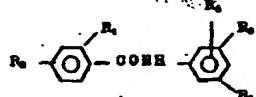
②出 願人 財団法人微生物化学研究会
東京都品川区上大崎3丁目14番23号

②代 理 人 弁理士 矢野武 外1名
最終頁に統く

発明の名称 ベンズアニリド誘導体を有効成分とする免疫疾患治療剤

特許請求の範囲

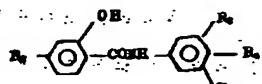
2 次の一般式



（式中、R₁は水素原子、又は-O-O-Y₁（Y₁は低級アルキル基、又はフェニル基を示す）、R₂は水素原子、ヘロダジン原子、低級アルキル基、又はフッ素置換低級アルキル基を示す。R₃及びR₄は水素原子、ヘロダジン原子、ニトロ基又は低級アルキル基を示し、R₅は2位又は4位のいずれかに置換した水素基又は低級アルキル基、-O-O-Y₂（Y₂は上記で示すものと同じ意味をもつ）又は-O-O-R₆₀₀₀（R₆₀₀₀を示す）で置換されるベンズアニリド誘導体を有効成分として含有する新規構造の化合物と其配成の免疫疾患治療剤。

④ベンズアニリド誘導体を有効成分として、その1種又は2種以上に不活性な無規則誘導体を加え又は加えずしてなる免疫疾患治療剤。

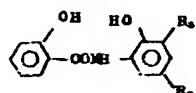
2 次の一般式



（式中、R₅は水素原子、ヘロダジン原子、トリフルオロメチル基又は低級アルキル基を示し、R₆及びR₇は水素原子、ヘロダジン原子、ニトロ基又は低級アルキル基を示す。R₈は水素原子、低級アルコキシ基、-O-O-R₆₀₀₀（R₆₀₀₀を示す）又は-O-O-Y₂（Y₂は低級アルキル基又はフェニル基を示す）で置換されるベンズアニリド誘導体を有効成分として含有する新規構造の化合物と其配成の免疫疾患治療剤。

シメアニリドを有効成分として含有する特許請求の範囲第2項記載の免疫疾患治療剤。

6 次式



〔式中、R₁及びR₂は水素原子、ハロゲン原子及び炭素数1乃至4の低級アルキル基を示す〕で表わされるベンズアニリド誘導体を有効成分として含有する特許請求の範囲第2項記載の免疫疾患治療剤。

7 3',5'-ジクロロ-2,2'-ジヒドロキシベンズアニリドを有効成分として含有する特許請求の範囲第2項記載の免疫疾患治療剤。

8 免疫疾患治療剤が自己免疫疾患治療剤である特許請求の範囲第2項記載の免疫疾患治療剤。

9 免疫疾患治療剤が多発性硬化症(MS)治療剤である特許請求の範囲第2項記載の免疫疾患治療剤。

10 免疫疾患治療剤が皮膚アレルギー治療剤である特許請求の範囲第2項記載の免疫疾患治療剤。

11 皮膚アレルギー治療剤が接触性アレルギー治療剤である特許請求の範囲第2項記載の免疫疾患治療剤。

12 投与単位表面あたりの投与量が10~50mgである特許請求の範囲第2項記載の免疫疾患治療剤。

13 製剤の投与形態が錠剤である特許請求の範囲第2項記載の免疫疾患治療剤。

14 製剤の投与形態がカプセル剤である特許請求の範囲第2項記載の免疫疾患治療剤。

15 製剤の投与形態が注射剤である特許請求の範囲第2項記載の免疫疾患治療剤。

16 有効成分のベンズアニリド誘導体を1~20重量%含有する軟膏剤である特許請求の範囲第2項記載の免疫疾患治療剤。

17 有効成分のベンズアニリド誘導体を1~20重量%含有する坐剤である特許請求の範囲第2項記載の免疫疾患治療剤。

18 発明の詳細を説明

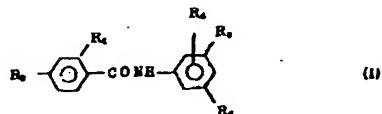
本発明は種々の免疫応答抑制作用を有するベンズアニリド誘導体を含む免疫疾患治療剤に関するもの。

19 特に詳しくは免疫学的疾患及び免疫学的反応の機とする炎症疾患に対し、治療効果を有するベンズアニリド誘導体を有効成分とする免疫疾患治療剤に関するもの。

20 本発明者らは先にベンズアニリド系化合物のうち、ヒステジン脱炭酸酵素の活性を強く阻害するものを見出し、これらの化合物が抗炎症作用を示すことから、医薬としてアレルギー症の治療、胃酸分泌抑制、抗炎症、解熱等の治療剤として有効

であることを発見し、これらの製造方法に関する特許として、特願昭47-57585、48-19899、48-44922、48-45990、48-72451、48-140111を出願した。

本発明者らは上記及び上記以外の化合物を含む一連のベンズアニリド誘導体の薬理作用につき更に検討を重なった結果、これら化合物のうち次の二式由



〔式中、R₁は水素原子、又は- $O-C(=O)-Y$ (Yは低級アルキル基、又はフェニル基を示す)、R₂は水素原子、又は低級アルキル基、フェニル基換低級アルキル基、又はハロゲン原子を示す。R₃及びR₄は水素原子、ニトロ基、低級アルキル基又はハロゲン原子を示し、R₅は2'又は4'位に置換された水素基、低級アルコキシ基、又は- $O-C(=O)-Y$ (Yは上記で示すものと

同じ意味をもつ)、又は-0-0E,000Eを示す)で示される化合物が強い免疫応答抑制作用を示し、個々の免疫学的反応に伴うアレルギー症状を抑制する効果をもつことを見出した。

従来、多種手術及び自己免疫疾患等の治療に用いられる免疫抑制剤としては、シクロホスフアミド、アザチオプリン、6-メルカブトプリン等の調節作用をもつ化合物が知られ、又マイトマイン、ヒューロマイシン等の広範囲抗生素が知られているが、それらの作用は主として細胞障害作用であり、又免疫細胞的にはステロイド剤も用いられているが、これらはいずれも免疫抑制剤では直接作用が及ぶるため長期の連続投与が必要とされる自己免疫疾患等の治療薬としては適当とはいえない。

これに対し本発明の免疫調節剤の効果成分である一般式IVで示される化合物は、これら全物のものと異なりその作用は細胞毒性にあづくもので

なく、極めて毒性の少ない化合物であつて、長期の連続投与を必要とする慢性アレルギー性疾患、特に自己免疫疾患を治療する薬用の活性物質として極めて有用である。本発明剤は活性成分として上記一般式IVで示されるベンズアニリド誘導体、の1種又は2種以上に言用の不活性な薬用担体を加え又は加えない組成物である。

一般式IVで示される化合物の免疫作用は以下の試験結果から明らかにされた。

〈実験試験〉

本発明の化合物の過敏症アレルギー反応に対する抑制効果は、例えば Lagrange [Lagrange, P-H. et al. J. Exp. Med. 139, 528 (1974)] の方法により、SRBCをアジュベントなしにマックス量足量に皮下注射して免疫した後、4日後に他方の足底に抗原 SRBCを接種して誘発される足底腫脹を24時間後に測定し、免疫時 (day 0) に接種して測定→又は免疫時 (day 4) に接種して測定→に化合物IVを投与

したときの腫脹の程度を比較することにより証明される。以下にその結果を示す。
例えば、第1回にSRBC接種により誘発される過敏症アレルギー反応に対する化合物IVの効果を示し、実験1は免疫時にかける投与結果を、実験2は誘発時にかける投与結果を、左に腹腔内投与、右に経口投与の結果で示す。第1回に示した様に、誘発時 (day 4) に化合物IVを投与したものは腹腔及び経口のいずれの投与でも免疫抑制が得られ、特に1mg/マウス (50-100mg/kg) の投与では完全にこれを阻止した。しかし、免疫時 (day 0) に投与したものはその抑制は弱いか、又は殆んど得られない。

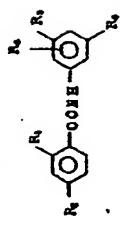
一般式IVで示される主なる化合物についてその1mg/マウスを免疫時及び誘発時に腹腔内投与したときの足底腫脹の抑制率を第1表に示す。
又、本実験は後述する1次抗体産生抑制効果もまとめて示されている。

上記の過敏症アレルギー反応に対する抑制作用が非特異的な消失効果によるものでないことは、カラダニン浮遊に対し強い抑制効果を示すアスピリン、メフェナム酸、インドメタシン等の薬物、マックスを投与した場合、上記過敏症アレルギー反応は殆んど抑制されず、又ロイペプチド、ペプス、ペプタミン、セロステチニン等のプロテアーゼ阻害活性を有する物質を投与した場合にも抑制がみられないことから明らかである。

図1表 一般式(1)で示される化合物の発癌活性に対する抑制効果

化合物 番号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	1次乳癌		1次乳癌 アレルギー抑制作用		1次乳癌 アレルギー抑制作用		1次乳癌 アレルギー抑制作用	
							光吸收波長 nm	抑制波長 nm	抑制波長 nm	抑制波長 nm	抑制波長 nm	抑制波長 nm	抑制波長 nm	抑制波長 nm
23	OH	H	Cl	2'-OH	H	H	-	-	-	-	-	-	-	-
24	OH	H	P	Cl	4'-OCH ₃ CH ₃	H	-	-	-	-	-	-	-	-
25	OOCH ₃	H	P	Cl	2'-OCH ₃ CH ₃	H	-	-	-	-	-	-	-	-
26	OH	H	H	H	4'-OH	H	-	-	-	-	-	-	-	-
27	OH	H	H	H	4'-OCH ₃	H	-	-	-	-	-	-	-	-
28	OH	H	P	H	4'-OCH ₃	H	-	-	-	-	-	-	-	-
29	OH	H	CH ₃	H	4'-OCH ₃	H	-	-	-	-	-	-	-	-
30	OH	H	CH ₃	H	4'-OCH ₃	H	-	-	-	-	-	-	-	-
31	OH	H	P	H	4'-OCH ₃ CH ₃	H	-	-	-	-	-	-	-	-
32	OOCH ₃	H	P	H	4'-OCH ₃ CH ₃	H	-	-	-	-	-	-	-	-

注：抑制率
U-25%
25-50%
50-75%
75%以上



化合物 番号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	1次乳癌		1次乳癌 アレルギー抑制作用		1次乳癌 アレルギー抑制作用		1次乳癌 アレルギー抑制作用	
							光吸收波長 nm	抑制波長 nm	光吸收波長 nm	抑制波長 nm	光吸收波長 nm	抑制波長 nm	光吸收波長 nm	抑制波長 nm
1	OH	H	Cl	4'-OH	Cl	H	-	-	-	-	-	-	-	-
2	OH	H	Cl	4'-OH	Cl	H	-	-	-	-	-	-	-	-
3	OH	H	H	H	H	H	-	-	-	-	-	-	-	-
4	OOCH ₃	H	H	H	H	H	-	-	-	-	-	-	-	-
5	OOCH ₃	H	H	H	H	H	-	-	-	-	-	-	-	-
6	OOCH ₃	H	H	H	H	H	-	-	-	-	-	-	-	-
7	OOCH ₃	H	H	H	H	H	-	-	-	-	-	-	-	-

更に、本発明による化合物の発癌活性に対する効果は実験的アレルギー性胸骨腫瘍 (BAE) に対する抑制活性及び治療効果によっても実証される。即ち、体重約300 gのモルモットに固形癌成分である癌毒性蛋白 (BP) を誘起抗原として Freund の完全アシジンペンドと共に接種すると、毎日目撃より患者を体重減少と麻痺症状を起こして死亡するが、BP抗原接種後3日目より21日目まで化合物-1を10mg/モルモット毎日1回腹腔内投与した場合には、5例中1例は全く発症せず、他の4例は15~16日目より後肢麻痺をきたしたが間もなく麻痺症状は消失し、化合物-1の投与を中止した後も再発はみられず完全に治癒した。

この結果を図2図に示す。

図2図はモルモットの BAEに対する化合物-1の発癌抑制効果を示す図であり、図中◎長い矢印、●両肢麻痺、●四肢にも及ぶマヒ、●胸元状態、●死亡。PCAはフロイントの完全アシジン

バンド (Pround's Complete Adjuvant), BPは均勻性蛋白を示す。

又、ジニトロクロルベンゼン (DNOB) によって惹起されるモルモットの接触アレルギー反応は、
誘発時に化合物-1を投与することにより著しく抑制される。

モルモットの耳或皮膚面に 10% DNOBアセトン溶液 0.1mlを塗布して感作し、14日後皮膚モルモットの脛部を除毛した後、0.1% DNOBアセトン溶液を塗布すると、24時間後に感作部位に発赤、及び脱毛が現われる。

誘発前 48, 24 及び 85 時間前に化合物-1をそれぞれ 10mg/kg を腹腔内投与し、誘発後24時間目の皮膚反応を観察し、次の判定基準により比較した。

7. の結果を第2表に示す。

この結果によると、化合物-1は DNOBによる皮膚反応を著しく抑制する。

以上、化合物-1は、DNOBによる皮膚反応を著しく抑制する。

ルブミン 100mg を腹腔内に投与するとき、75-80 分後にショックを示して死亡する。

第3表は化合物-1を誘発時に投与した場合のショック抑制効果を調べ、その結果を示したものである。

第3表は代表的な化合物について誘発前に投与した場合の結果を示す。

第3表(1) マウスのアナフィラキシーショック抑制効果

化合物-1 の投与量	時間				
	1	2	3	4	5
0.25mg/マウス	18	21	22	SV	SV
1.0mg/マウス	22	25	30	SV	SV
効果区	14	25	27	30	37

(1) 化合物-1を誘発時に腹腔内投与

第3表(2) マウスのアナフィラキシーショック抑制効果

化合物	時間				
	1	2	3	4	5
-1	SV	SV	SV	SV	SV
-2	18	15	SV	SV	SV
-12	SV	SV	SV	SV	SV
-27	SV	SV	SV	SV	SV
効果区	15	18	18	30	37

第2表 DNOBに対する接触アレルギー抑制効果

化合物	疾患度		
	1	2	3
無投与群	+++	+++	+++
-1	+	+	++
-2	+	++	++

+++ 強い発赤と脱毛をともなう強度

++ 明らかな発赤と軽度の脱毛

+ 軽い発赤

- 無反応

- 変化なし

又、体液性抗体の関与する接触アレルギーであるマウスの完全性アナフィラキシー試験において、誘発時又は誘発時に上記一般式山で示される活性物質を投与するとき、アナフィラキシーショック症状の強い抑制効果が認められる。即ち、蛋白アルブミン 100mg を Pround 完全アジュバンと組合し、均一な懸濁液として day 系マウスの皮下に注射し、4ヶ月後以下のように試験に供した。

この方法によって感作されたマウスは、蛋白ア

由 化合物を誘発前 5 及び 0.5 時間に 1mg/マウス 腹腔内投与
SV はショック後生存したマウス数をシック数
表示、死亡までの時間数を示す。

第3表(1) 及び(2)に示す様に、対照群がいずれも誘発症候群に強いショック症状を示して死亡するのに對し、一般式山の化合物を投与したもののはいすれも高い生存率を示している。

又、一般式山で示される化合物はモルモットを用いた皮膚内アナフィラキシー (PAO) の抑制作用を示す。即ち、蛋白アルブミンと Pround 完全アジュバンと組合したものと懸濁してモルモットを先感し、得られた大鼠血清を用いて PAO 反応に対する化合物-1 の作用を検討した。各荷物の抗血清を 0.5mlずつ正常モルモット皮内に投与し、同時に 0.5mg/kg の化合物-1 を腹腔内に投与した。4 時間後、0.5ml の蛋白アルブミンとエターンスルーパイプを腹腔内に注射し、30 分後抗血清注入部位の青色斑の大きさをノギスで測定した。10% の青色

度を示す抗血清の最大稀釈倍数を end point とすると、第 4 表に示す様に化合物 -1, -2, -12, -27 を投与したセルモットで PCA 反応の抑制がみられた。

第 4 表 セルモット PCA 抑制効果

化合物名	抗血清の最大稀釈率		
	経口投与 (100mg/kg)	腹腔内投与 (50mg/kg)	
		実験 1	実験 2
対照区	1860	1024	1556
-1	548	64	515
-2	736		
-12	548		
-27	284 ^{***}		

一般式Ⅳで示された化合物の 1 次抗体産生に対する抑制作用は、例えば、羊の赤血球 (SRBC) を抗原として ddY 系マウスに腹腔内注射して免疫を施し、同時に一般式Ⅳで表わされる活性物質を腹腔内注射又は経口投与し、4 日後にその脾細胞を取り出し、その抗体産生細胞数を測定することにより証明される。

特開昭52-110835(6)

即ち、SRBC^{10⁶}個をマウスに静注して免疫を施し、同時に 0.25mg, 0.625mg, 0.0156mg/マウスの各量の化合物 -1 (第 1 表参照) を腹腔内注射して 4 日後、脾細胞の抗体産生細胞数を Jerne の方法により検討した。

その結果は第 1 図に示すように、各量の化合物 -1 の投与により抗体産生細胞数の減少を示し、マウスの SRBC^{10⁶}に対する 1 次抗体産生の抑制がみられた。しかし、何様の方法による 2 次免疫時の抗体産生抑制効果は化合物 -1 については認められない。

第 5 図は、マウスの 1 次抗体産生に対する化合物 -1 の抑制効果を示すグラフであり、化合物 -1 を投与しない場合の抗体産生細胞数 (162×10³ 細胞) を 100 とし、化合物 -1 の各投与量に対する抗体産生細胞数の比率で示した。投与量の増加につれて抑制の増強がみとめられる。更に Michell, Dutton (J. Emp. Med. 126, 423(1967)) の方法によるマウス

脾細胞培養を用いた *in vitro* の 1 次抗体産生系において、化合物 -1 の添加により抗体産生細胞数は有意に減少するが、培養系中の有核細胞数及び Viable cell count には減少がみられないことから上記の抗体産生抑制は細胞毒性によるものでないことが確認された。

第 1 表に一般式Ⅳで表わされるベンズアニリド衍生物をそれぞれ 1mg/マウス腹腔内に投与し、上記の方法により求めた 1 次抗体産生抑制率を示す。

＜毒 性＞

本発明の化合物の毒性は一般に基質低く、これらの化合物をマウスの腹腔内に 1 回投与した際の急性毒性 (LD_{50}) はいずれも 1000mg/kg 以上である。 LD_{50} 代表的な化合物について LD_{50} 値を示すと次の通りである。

第 5 表

化合物名	LD ₅₀ (mg/kg)
1	2400
2	2500
6	2800
7	>5000
12	1100
13	1200
15	2200
19	1800
23	1550
25	2500
27	>5000
28	2800
29	2500
30	2400

化合物 -1 のマウス経口投与では、 LD_{50} 5600mg/kg 以下以上ラットを用いた場合は、腹腔内投与 2200mg/kg、経口投与では 4200mg/kg 以上で毒性は極めて少ない。又、化合物 -1 及び化合物 -2 をラットに対し、経口及び腹腔内投与で 125, 50, 200mg/kg、それぞれ 1 ケ月連続投与した場合にも異常は全く認められなかった。

前述の実験試験のうち、セルモットの実験的ア

アレルギー性蕁瘍病 (EAB) は自己免疫疾患の一つと考えられ、人にかかる多発性硬化症 (MS) との関連性が予想されているモデル疾患である。

5 メタカルバトブリン及びシクロフォスフアミド等の公知の免疫抑制剤は中用量に近い投与量でEABの発症を抑制するが、投与中止後は復発傾向を示すと報告するところが知られている。

10 本発明の一般式1で表わされる化合物は、EABに対し強い発症抑制及び治療効果を示し、投与中止後も再発がみられない。また公知の免疫抑制剤の様な細胞毒性をもたないため、長期の治療投与によっても正常な副作用をうける恐れのない化合物であって、MS等の自己免疫疾患に対する本態的な治療薬として極めて有用なものであると考えられる。

一般式1で示される化合物は強い細胞膜安定化作用をもち、特に化合物-1は赤血球の加熱溶血作用でメフェナム酸、インドメタシンと同等の能

力抑制がみられる。前述の薬理試験における化合物-1の投与時期と抑制効果の関係からみて、この化合物の免疫応答に対する抑制作用はおそらくその細胞膜に対する特異的な作用に基づいて、膜作動リパ球と抗体の結合、又は膜的細胞（マストセル等）と抗体との結合の脱離等を阻害することによるものと予想される。

15 EAB、その他の過延性アレルギーに関する薬理試験の結果から、本発明による化合物が過延性アレルギー反応が主たる発症の原因と考えられる自己免疫疾患、例えばリウマチ熱、慢性腎臓リウマチ、全身性エリテマトーデス、進行性全身性硬皮症、多発性硬化症、アレルギー性腎炎、先天性溶血性貧血、慢性白血球減少症、特発性血小板減少性紫斑病、結節性多発性筋膜炎及び皮膚筋炎等に対しても、有効な治療薬としてその効果を発揮する可能性が明らかにされた。更に、本発明による化合物は化粧品、化学繊維、皮革及び合成

洗剤等によって起こる過延性アレルギー及び過敏免疫にかかる細胞反応の抑制又は予防にも効果を示すものである。

又、一般式1で示される化合物はそのヒスタジン脱敏療法の阻害作用に基づく抗炎症作用だけでなく、細胞の障壁膜のアレルギー性疾患、例えば気管支喘息、結膜炎、皮膚疾患、ダニ麻疹、アレルギー性鼻炎、アレルギー性腎炎等の治療薬として有用な薬剤と考えられる。

本発明の新しい薬剤は、免疫学的経路によってかかる即時型及び過延性アレルギー疾患に特に自己免疫疾患に対して適用され、活性物質として自己免疫疾患は、固体又は液体の医薬用担体と混合して調製され、経口投与又は非経口投与することができる。経口投与用の固体無味物は圧縮錠剤、カプセル剤、颗粒剤、粉末剤及びトローチ剤を包

含する。これら固体組成物を調製するには、前記一般式1で示される化合物の1種又は2種以上を、例えば乳糖、レバ糖、ソルビト、マンニト、デンプン、炭酸カルシウム、アセロバクサン、セルロース等の固体の様な医薬用担体と混合し、必要に応じ適量を増減剤、結合剤等の補助剤を添加することが出来る。又、粉状の化合物-1を水又は沸騰水等ナトリウム等の強酸性緩衝液を加えて医用に過敏性反応を発したものは、腸管からの吸収を向上させる効果がある。

経口投与用液体組成物は、例えば、水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール等の通常使用される不活性溶媒を含む乳剤、溶液剤、懸濁剤及びシロップ剤を包含する。又、これらの液体組成物は、また、注射液、点滴液、点滴用剤にあたって適量を緩衝剤、酸化剤、甘味剤、香料、保存剤等を使用することが出来る。注射剤としては、アセトニトリル、メタノール、エタノール等は使用として被覆蒸留水が用いられるが、本発明による化合物は一般に酸性性のため、エタノール、ブ

ロビレンタリコール、もしくは生体内で架橋的に作用しない脂肪族アミン類、例えば、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン等のアミンアルコール類、又はタルカミン、ヨーテルタルカミン、グルコサミン及びメチルグルコサミン等の糖アミン類を加えて構成することが出来る。注射用難燃液は同様に適当な被膜成形性組成物を加えて通常の難燃注射液の製法により調製しうる。これら注射用組成物は、例えば、分散剤、難燃化剤、無毒化剤、安定化剤の如き併用の補助剤を加えて処方され、注射用液又は注射用難燃液として瓶詰条件下に貯蔵し、密閉アンプル又はビンに充填される。

芳社口投与用の無効剤として杖、注射用以外に坐剤及び散膏剤が含まれる。前二者はカカオ脂、ラウラシン脂、イムヘクゼン等の慣用の基剤を用い、必要に応じ界面活性剤、保存剤、その他の補助剤を加え、本発明の活性物質の微粉末と混合して成膜

好ましくは 20~500mg、毎日もしくは 2~3 日おきに投与するのが適当である。注射剤は、筋肉内注射が好ましいが、必要に応じ皮下、静脈内又は皮膚経路による投与も採用しうる。1 日当たりの投与量は 20~500mg が適当で、2~3 回に分めて投与することも出来る。散膏剤は強烈アレルギー及びシン麻疹、湿疹等のアレルギー性皮膚炎の治療及び発症の予防に用いられ、活性物質として 1~20%、好ましくは 2~10% を含む様に適当な基剤と混合したものを用い、直接受取部に塗布する。

自記一枚式にて示されるベンズアニリド誘導体は公知の方法により容易に製造することが出来る。例えば、アリチル酸誘導体のカルボキシル基を酸 ヘロゲン体となし、ビリジン、N,N-ジメチルア ニリン又はトリエチルアミン等の存在下に不活性 气体中で所定のアニリン誘導体と結合させること により、目的のベンズアニリド誘導体が得られる。又、アリチル酸誘導体を酸ヘロゲン体とすること

特開昭52-110835 (8)
される。後者の薬剤としては、脂肪、ラノリン、
ワセリン、ペラフィン、グリコール類及び高級アルコール類が用いられ、必要に応じ界面活性剤、
保存剤等を加えることが出来るが、致水軟膏又は
炭水ワセリン等の乳化性基剤、又はワセリン、ブ
ラスチベース等の油性基剤を用いるのが適当であ
り、微粉砕した活性物質と均一に練和することに
より調製される。

本発明に基づく医薬用組成物中の活性物質の含有量は、使用条件に応じて異なることが出来、必须ならば所望の治療効果が得られる様な比率を組成しなければならない。投与量及び投与回数は処置される疾患の種類、症状、投与経路、患者の年令及び体質等の条件に基づいて決定される必要があるが、一般に遅延的な発達をとる自己免疫疾患の治療に用いる際には比較的長期の連続投与を必要とし、経口投与又は坐薬で処置する場合の1日当たりの投与量は活性物質とし成人患者で10~500mg、

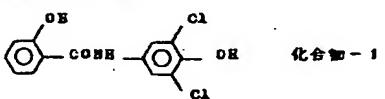
なく三塩化鉄、又は塩化チオニル等の脱水^剤存在下に直接アニリン誘導体と反応させることにより、製造することとも出来る。

これらの反応について、サリチル酸誘導体又はその環ヘロゲン化物の2位が水酸基である場合はアセチル基等で保護したのち結合することが好ましく、反応後必須に応じ常法により脱保護^基を行^うことが出来る。

上記の方法によって得られたベンズアニリド化合物の水酸基は必要に応じカルボン酸、又は酸ハロゲン化物を適当な脱水剤又は脱ハロゲン化剤の存在下で反応させ、エスチル化することが出来る。

6 宏观经济

5', 5'-ジタロカル-2, 4'-ジヒドロキシベニズアニリドの配糖体



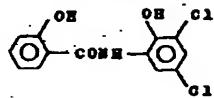
アセチルサリチル酸 25.0 g と塩化デオニル 10.0 g を加え 35°C で一夜搅拌した後、過剰の塩化デオニルを減圧除去し、その残渣を 100 mL のアセトンに溶解し、アセチルサリチル酸塩化物のアセトン溶液を調製する。

2, 6-ジクロル-4-アミノフェノール 8.7 g をアセトン 50 mL に溶かし、ビリジン 0.5 mL を加え、この溶液を搅拌しながら、45.0 mL のアセチルサリチル酸より調製した酸クロライドのアセトン溶液を滴下する。反応液を減圧濃縮し、残液に酢酸エチルを加えて溶解し、水、ついで 1 番足量水を加えて洗浄した後、酢酸エチルを減圧濃縮し、残液にメタノール、2 番足量水を加えて溶解し、2 番足量水を加え、搅拌後搅拌し、しかし残、2 番足量水を加えて洗浄すると沈殿が析出する。アセトントン-水系で再結すると白色の 5', 5'-ジクロル-2, 2'-ジヒドロキシベンズアミドの白色斜状結晶 0.62 g を得る。このものの m.p. は 217~219

℃、収率は理論量の 78% である。

【実験例 2】

5', 5'-ジクロル-2, 2'-ジヒドロキシベンズアミドの製造法



化合物-2

5'-アミノ-2, 2'-ジクロロフェノール 27.0 g とビリジン、ヨウ化メチルアミド 25 mL のアセトン 50 mL に溶解し、30~35°C で搅拌したのち、アセチルサリチル酸 17.0 g を実験例 1 の方法で調製した酸クロライドのアセトン溶液を滴下する。

反応液を減圧濃縮し、残液を 2 番足量水を加え、アセチル化を行ったのち、残液酸性として生成する沈殿物を分離し、残液を水で洗浄後、アセトントン-水系で再結すると白色の 5', 5'-ジクロル-2, 2'-ジヒドロキシベンズアミドの白色斜状結晶

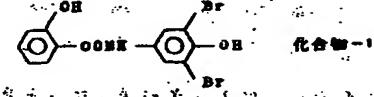
149 を得る。

収率 49%

m.p. 222~223°C

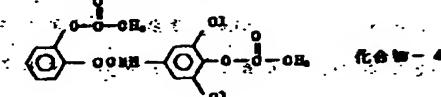
【実験例 3】

5', 5'-ジクロロ-2, 2'-ジヒドロキシベンズアミドの製造法



【実験例 4】

2, 6-ジクロロ-4-アミノフェノール、5', 5'-ジクロロペンズアミドの製造法



化合物-4

実験例 1 で得られた 5', 5'-ジクロロ-2, 2'-ジヒドロキシベンズアミド 4.0 g を溶解した無水酢酸 50 mL を加え、搅拌しながら氷炭酸 2 滴を加え、5~6°C で一夜間搅拌を行う。反応後、冰水 500 mL 中に反応液を注入し、析出する白色の沈殿物を採取し、水洗、残液をメタノールで再結晶するところ、得た 5', 5'-ジクロロ-2, 2'-ジヒドロキシベンズアミドの白色斜状結晶 3.65 g を得る。このものの m.p. は 154~156°C で収率は理論量の 73% である。

収率 70%

m.p. 152~157°C

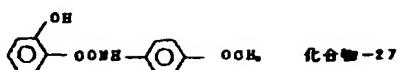
5', 5'-ジクロロ-2, 2'-ジヒドロキシベンズアミドの製造法

収率 70%

m.p. 152~157°C

【実験例5】

2-ヒドロキシ-4'-メトキシベンズアリドの製造法

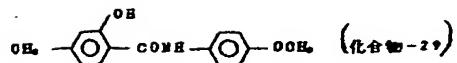


p-アニシジン 34g、ヒリジン 45g を 200ml のアセトンに溶解し、直温で搅拌下にアセナルカリウム 5g から調製した酸クロライド溶液を滴下し、更に 1~2 時間搅拌して反応を完了する。

以下実験例1と同様の操作により目的とする 2-ヒドロキシ-4'-メトキシベンズアリドが得られる。收得量 42g (收率 62%)、融点 162~163°C である。

【実験例6】

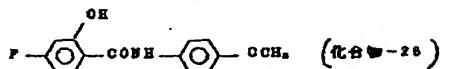
2-ヒドロキシ-4'-メチル-4'-メトキシベンズアリドの製造法



4-メチルアセナルカリウムを常法により酸クロライドとし、200ml のアセトンに溶解する。一方、p-アニシジン 32g、ジメチルアニリン 31g を 100ml のアセトンに溶解し、冰冷搅拌下に前記アセトン溶液を滴下し、更に 1~2 時間搅拌する。反応液を減圧濃縮して残渣を醇酸エチルに溶解し、実験例1と同様の操作により目的とする 2-ヒドロキシ-4'-メチル-4'-メトキシベンズアリドが得られる。收得量 33g (收率 88%)、融点 165~166°C である。

【実験例7】

4-ブリクル-2-ヒドロキシ-4'-メトキシベンズアリドの製造法



4-ブリクル-アセナルカリウムを常法により酸クロライドとし、アセトン 50ml に溶解する。別に、アセトン 125ml に p-アニシジン 31.9g とジメチルアニリン 45g を溶解し、前記アセトン溶液を常温搅拌下に滴下する。更に 2 時間搅拌した後、アセトンを減圧留去し、2M-H2O2 50ml を加え直温で一夜搅拌し、2M-HCl で pH 以下に調整する。生成する沈殿を分離し、ベンゼン-二クロロメタンから再结晶することにより目的とする 4-ブリクル-2-ヒドロキシ-4'-メトキシベンズアリド 42g を得る。(收率 63%) 融点 160~165°C である。

以下実験例として本発明の先端医薬品用の組成物の組成の製造例を示す。

③ カプセル剤

経口投与に適用されるカプセル剤は、例えば次の様な組成で活性物質 A.I と本発明の一般式 (1) の化合物 (以下同じ) と賦形剤と共に混合し

硬セラテンカプセルに充填することにより調製される。

A.I	50mg
乳糖	150mg
デンプン	40mg
タルク	40mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg / カプセル

回 转 筒

圧縮錠用材、例えば次の様な配合組成で均一に混合し、通常の錠剤製造法により調製する。必要に応じ適当な崩壊性反応を加えることもできる。

A.I	100mg
Na2HPO4	100mg
アビセル	75mg
デンプン	50mg
タルク	7mg
ステアリン酸マグネシウム	5mg

CMO	15g	1-Tablet (15.0g)
四 住財類		
水に難溶性の活性物質(A.I.)は、過酸を有機アミンを加えて可溶化しうるが、プロピレンジリコール等のアルコール類を併用することも可能である。この場合には有機アミンの必要量を減少することが出来る。例えば、次の様な組成で通常の住財類の製法により調製しうるが、該法は空気酸化をうけ、着色しやすいため塗装は酸素下に被面後、アンプルに充填する。		
A.I.	20g(W/W)	
エーテルグルタミン	5.0g	
ベンジルアルコール	1.0g	
直硬ソーダ	0.2g	
住財用高分子	100%	100g
五 塗料類		
ワセリン又はプラスチベース等の活性物質及び親水軟膏、吸水軟膏又は親水ワセリン等の乳		

ルギーの抑制に及ぼす化合物1の影響、横軸は24時間後、マウス足底組織($\times 11$)を示し、横軸はマウス1匹当たりの化合物1の皮底内側及び経口投与量を示す。第2図はモルセントによるEAE(実験的アレルギー性脳脊髄炎)に対する化合物1の炎症抑制率を示す。図中、○は無い炎症率、◎は弱炎症率、●は中等炎症率、◎は強炎症率、●は死亡率、○は死亡を示し、POAはFreund'sの完全アソシバンドを、DPは細胞活性蛋白を示す。第3図は本実験の化合物1がマウスの1次抗体産生に及ぼす影響を示す。グラフ横軸は抗体産生の量、横軸はマウス1匹当たりの化合物1の皮底注射量を示す。

特許出願人
代 球 人

財團法人 微生物化学研究会
矢野 勝 (外1名)

特開昭52-110835 (1)

活性軟膏高分子活性物質(A.I.)の軟膏水を加えて均一に混合して調製される。

A.I. 5g(W/W)

軟膏高分子 95g

四 塗料類

カカオ油、クワラン油、イムヘクゼン油等、通常の組成技術的に使用しうる基剤と活性物質(A.I.)の軟膏水を均一に混合し、調製する。

例えば次の様な組成で通常の塗装の製造によって調製しうるが、必要に応じ活性を保存剤等を加えることが出来る。

A.I. 5g(W/W)

カカオ油 65g

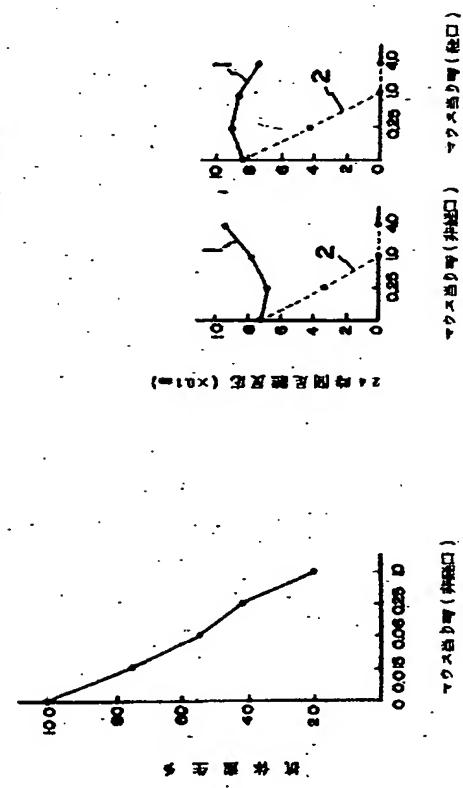
さらし蜜ログ 10g

エマルゲン400(水溶性) 5g

水 15g

図面の簡単な説明

第1図はSRBD接種により誘発される炎症率アレ



試験結果の検査日数	9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26															
BP5mc及びPCA 接種	<input checked="" type="radio"/>															
試験区分別	<input checked="" type="radio"/>															
BP5mc及びPCA 接種、化合物-1 10%を3~21日まで 毎日腹腔内注射	<input checked="" type="radio"/>															
注	<input checked="" type="radio"/>															

特開昭52-110835 (12)

第1頁の続き

②発明者 高松旦

横浜市戸塚区保野町1403番地ド

リームハイツ7棟206号

森俊朗

藤沢市善行3の6の6

同

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.